

## 治疗膀胱癌的吲哚胺2,3-双加氧酶1抑制剂—Linrodostat

苏华胜,程卯生,刘洋\*

沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,沈阳 110016

**【摘要】**膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,占我国泌尿生殖系统肿瘤发病率的第1位。吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)是一种细胞溶质酶,可以改善肿瘤微环境而使肿瘤细胞产生免疫抑制,Linrodostat是一种强效的IDO1口服抑制剂。在I、II期临床试验中,Linrodostat对人IDO1表现出很强的效力,并且在测试剂量下并未观察到临床显著的不良反应,表现出了符合期望的有效性与安全性。目前正在进行III期临床试验。本文对其基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价及用法用量等方面进行简要概括。

**【关键词】** Linrodostat; 吲哚胺2,3-双加氧酶1抑制剂; 膀胱癌

**【中图分类号】** R983

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)03-0027-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.006

## Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor for the treatment of bladder cancer—Linrodostat

SU Hua-sheng, CHENG Mao-sheng, LIU Yang\*

Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

**【Abstract】** Bladder cancer is the most common malignant tumor of urinary system. The incidence rate of urogenital system tumors is the first in China. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) is a cell solute enzyme, which can improve the tumor microenvironment and cause tumor cells to produce immunosuppression. Linrodostat is a potent oral inhibitor of IDO1. In its phase I and II clinical trials, Linrodostat showed strong efficacy on human IDO1. No clinically significant adverse reactions were observed at the test dose, showing the expected effectiveness and safety. Currently, the clinical phase III trials are being carried out. This paper briefly summarizes its pharmacological mechanism, pharmacokinetics, clinical efficacy evaluation, adverse reactions, usage and dosage.

**【Key words】** Linrodostat; indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor; bladder cancer

膀胱癌是世界上第11大最常见的癌症。全球年龄标准化发病率(每10万人/年)男性为9.0例,女性为2.2例。除此之外,膀胱癌的年龄标准化病死率(每10万人/年)男性为3.2例,女性为0.9例<sup>[1]</sup>。造成膀胱癌的原因有很多,其中,吸烟是造成膀胱癌最重要的危险因素,约占病例的50%,除此之外,职业接触芳香胺、多环芳烃和氯代烃是膀胱癌的第2大危险因素,约占所有病例的10%<sup>[2]</sup>。

膀胱癌可分为非肌层浸润性尿路上皮癌和肌层浸润性尿路上皮癌,膀胱癌的治疗也与分类有关:在非肌

层浸润性尿路上皮癌患者中,多采用经尿道膀胱肿瘤电切术,术后用膀胱灌注治疗预防复发。而肌层浸润性尿路上皮癌和膀胱鳞癌、腺癌患者多采用全膀胱切除术治疗,有些患者可以采用膀胱部分切除术治疗。除此之外,肌层浸润性尿路上皮癌患者也可先进行新辅助化疗+手术治疗的方法。转移性膀胱癌以化疗为主,常用的化疗方案有M-VAP(甲氨蝶呤+长春花碱+阿霉素+顺铂)、GC(吉西他滨+顺铂)及MVP(甲氨蝶呤+长春花碱+顺铂)方案,化疗的有效率为40%~65%。

吲哚胺2,3-双加氧酶-1(indoleamine 2,3-di-

\*通信作者:刘洋,博士研究生,教授,研究方向:新药研究与创制。E-mail:ly\_99@sina.com

oxygenase 1, IDO1) 是一种在肿瘤和肿瘤相关细胞(如树突状细胞和内皮细胞)中高度表达的细胞溶质酶,与非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)的肿瘤大小、分级和分期相关,并且在62%的膀胱癌中存在<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞可以通过活化的IDO1将色氨酸代谢为具有免疫抑制作用的犬尿氨酸,抑制效应T细胞(effector T cell, Teff)增殖,使肿瘤逃脱宿主免疫监视,从而创造免疫抑制的微环境<sup>[4]</sup>。Linrodostat(研发代号:BMS-986205)是由 Bristol-Myers Squibb 公司开发的一种强效、选择性的口服 IDO1 抑制剂,临床主要用于膀胱癌、癌肉瘤、子宫内膜癌、血液肿瘤、肝细胞癌、转移性肾细胞癌等癌症的治疗。Linrodostat 能占据血红素辅助因子结合位点,以防止 IDO1 的进一步激活,从而抵消这种免疫抑制肿瘤微环境,并可能改善癌症预后,特别是当与其他免疫疗法联合使用时更能增强这一作用<sup>[5]</sup>。目前 Linrodostat 的研究进行到 III 期临床试验阶段,本文对其基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价及用法用量等进行综述。

## 1 基本信息

Linrodostat 是一个有选择性的 IDO1 抑制剂。化学名为 (R)-N-(4-氯苯基)-2-[(1S,4S)-4-(6-氟喹啉-4-基)环己基]丙酰胺,分子式为  $C_{24}H_{24}ClFN_2O$ , 相对分子质量为 410.91, 其化学结构式见图 1。

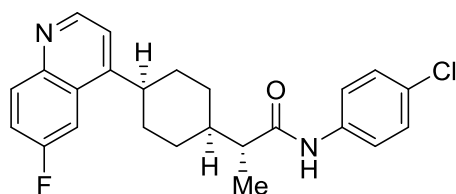


图1 Linrodosta 的化学结构式

## 2 作用机制

IDO1 是一种含血红素的双加氧酶,它可以通过催化色氨酸代谢的初始限速步骤来降解色氨酸。这一步包括色氨酸的吡啶 2,3-双键的氧化裂解,得到 N-乙酰基犬尿氨酸。随后 N-乙酰基犬尿氨酸水解

产生犬尿氨酸。在后续步骤中,犬尿氨酸被转化为其他下游代谢物,犬尿氨酸和其他下游代谢物是配体控制的核转录因子芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的激动剂。在肿瘤微环境中,活化的 AhR 通过减少 Teff 和增加免疫抑制细胞而导致免疫耐受状态,IDO1 促进肿瘤免疫逃避宿主免疫监视,并在肿瘤相关免疫抑制中发挥重要作用,导致对肿瘤的耐受性<sup>[6]</sup>。Linrodostat 是一种强效、选择性的口服 IDO1 抑制剂,能占据血红素辅助因子结合位点,以防止 IDO1 进一步活化,防止色氨酸代谢为免疫抑制性犬尿氨酸以降低肿瘤和血清犬尿氨酸水平,从而发挥抗肿瘤活性<sup>[7]</sup>。

## 3 药物代谢动力学

静脉注射给药后, Linrodostat 的清除率(CL)在不同物种间具有可比性,在大鼠、犬和猴中的水平分别为 27、25 和 19  $\text{mg}/(\text{min} \cdot \text{kg})$ ,所报道的大鼠、犬和猴 CL 均小于其肝脏血流量的 48%,这表明 Linrodostat 具有低至中等的全身 CL。大鼠、犬和猴的稳态表观分布容积( $V_s$ )值分别为 3.8、5.7 和 4.1,这表明 Linrodostat 在血管外分布。在大鼠、犬和猴中, Linrodostat 的消除半衰期( $t_{1/2}$ )分别为 3.9、4.7 和 6.6 h。口服给药后,大鼠、犬和猴的达峰时间( $T_{\max}$ )在 0.5~1.7 h。除此之外,以溶液形式给药 Linrodostat 的绝对口服生物利用度分别为 64%、39% 和 10%。大鼠肝细胞对 Linrodostat 的代谢率高于犬、猴和人类。根据动物肝细胞 CL 的体外-体内相关性,人类的 CL 预计为中等。这些数据预测 Linrodostat 在人体内的  $t_{1/2}$  为 23 h,这为临床每日 1 次剂量提供了支持<sup>[8]</sup>。

为了扩大这些临床前、体内药物代谢动力学/药效学研究,进一步评估了晚期癌症患者采用 Linrodostat+纳武利尤单抗(Nivolumab)治疗后犬尿氨酸水平。在评估的所有 Linrodostat 剂量(25、50、100 及 200 mg)下,均检测到平均血清犬尿氨酸水平显著下降,在 100 和 200 mg 每日 1 次剂量下观察到约 60% 的下降<sup>[9]</sup>。

## 4 临床疗效评价

帕博利珠单抗(Pembrolizumab)与 Epacadostat

和纳武利尤单抗与Linrodostat联合治疗的Ⅱ期临床试验(ECHO-202/KENYN-037和CA017-003研究)数据显示,在接受过全身治疗(顺铂或替代方案)的晚期尿路上皮癌患者中,与单独使用检查点抑制剂相比,Epacadostat和Linrodostat在与检查点抑制剂联合治疗时可能具有额外的抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>。在ECHO-202试验中,Linrodostat联合纳武利尤单抗治疗对先前铂类治疗无效的40例晚期膀胱癌患者客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为35%和57%。无进展生存期和生物标志物分析正在进行中。

在Ⅰ/Ⅱa期剂量递增研究(CA017003)中,Linrodostat联合纳武利尤单抗在30例晚期膀胱癌患者中显示了临床活性<sup>[11]</sup>。治疗前所有患者均接受了至少1个疗程的既往治疗,有83%发生了内脏转移,其中包括1/3有肝脏转移,50%有程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)阳性肿瘤。该研究结果表明,每日100 mg剂量的Linrodostat比200 mg剂量具有更好的耐受性,疗效相似。在27例之前未接受免疫治疗的晚期膀胱癌患者中观察到37%的ORR和56%的DCR,平均反应时间为7.8周。100 mg剂量Linrodostat被确定为Ⅱ期和Ⅲ期临床试验的选定剂量<sup>[11]</sup>。这些结果为Linrodostat在膀胱癌治疗中的2项关键试验奠定了基础<sup>[9]</sup>。

一项Ⅱ期临床试验(NCT03519256)的招募工作正在进行中,预计招募目标为480例登记患者,这项研究将调查4种不同的治疗方案[单独使用纳武利尤单抗、纳武利尤单抗+BCG(bacillus Calmette-Guerin)、纳武利尤单抗+Linrodostat、纳武利尤单抗+Linrodostat或BCG)在对BCG无响应、高风险NMIBC患者中的疗效<sup>[10]</sup>。随访将持续到疾病复发、进展或5年,还将评估药物代谢动力学、潜在的预测性生物标志物以及患者报告生活质量结果的变化。

一项Ⅲ期大型临床试验招募1200例膀胱癌患者,进行了随机、部分盲法的Ⅲ期试验,参与者被随机分配到3个治疗组:A组新辅助化疗(吉西他滨+顺铂)后,再进行根治性膀胱切除术;B组新辅助纳武利尤单抗+安慰剂+化疗后,进行根治性膀胱切除术,然后再使用纳武利尤单抗治疗;C组新辅助纳武利尤单抗+Linrodostat+化疗后,再进行根治性膀胱切除术,

最后再持续纳武利尤单抗+Linrodostat治疗。这些患者接受经尿道膀胱肿瘤电切术,并进行PD-L1免疫组织化学评估,肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)基线为60 mL/min的患者静脉注射新辅助顺铂(70 mg/m<sup>2</sup>)治疗,而50 mL/min≤CrCl<60 mL/min的患者在每3周(1个周期)的第1天和第8天接受35 mg/m<sup>2</sup>的顺铂分剂量治疗,总共进行4个周期。B组每3周的第1天接受新辅助化疗或分剂量化疗和新辅助治疗纳武利尤单抗360 mg静脉注射,共4个周期,且每日口服安慰剂,随后每4周注射480 mg的佐剂纳武利尤单抗,共9个周期。C组患者接受与B组相似的治疗,除了新辅助安慰剂被Linrodostat(每日口服100 mg片剂)替代12周,随后每4周静脉注射480 mg的佐剂纳武利尤单抗。在根治性膀胱切除术4个月后,静脉注射纳武利尤单抗480 mg辅助治疗,以及每日口服Linrodostat(100 mg),为期9个周期。根治性膀胱切除术在最后1剂新辅助治疗4~8周后进行。这一试验旨在评估和比较3个不同方案的疗效和安全性,评估临床阶段T2-T4aN0肌层浸润性膀胱癌患者的围手术期治疗方法,目前暂无该试验的结果<sup>[12]</sup>。

## 5 安全性评价

在Ⅱ期临床试验中,最常见不良反应是疲劳、皮疹和淀粉酶升高,20%的患者出现3级或更高的不良反应。在Ⅲ期临床试验中,57%的患者(3/4级,12%)发生了与治疗相关的不良反应,最常见的不良反应是疲劳(15%)和恶心(12%)。19例患者(4%)因经尿道电切术而停药,3例患者(<1%)因毒性反应(心肌炎、史蒂文斯-约翰逊综合征和肝衰竭)而死亡<sup>[7]</sup>。除此之外,还观察到高铁血红蛋白血症,这可能与Linrodostat在代谢过程中产生对氯苯胺有关。值得注意的是,在试验剂量下未观察到临床显著的高铁血红蛋白血症事件<sup>[13]</sup>。

## 6 用法用量

临床前数据显示,Linrodostat与其他化疗药物联合使用更能显示出疗效,临床试验表明,Linrodostat每次100 mg每日1次口服给药具有良好的疗效和耐

受性<sup>[9]</sup>。

综上所述,癌症免疫疗法会引起抗肿瘤炎症,而抗肿瘤炎症本身可以诱导IDO1的表达。因此,当与IDO1抑制剂联合使用时,这些免疫疗法可能会增加疗效,如Linrodostat+纳武利尤单抗具有良好的耐受性,临床数据显示其具有很好的抗膀胱癌活性<sup>[10]</sup>。作为强效的IDO1抑制剂,Linrodostat与其他免疫疗法联合使用时可能改善癌症预后。Linrodostat尚未在中国开展临床试验,也未批准上市,目前处于临床Ⅲ期研究阶段,但在临床研究中显示出的良好活性及适用性使其未来研究更让人期待。

### 【参考文献】

- [1] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-2019 Update[J]. Eur Urol, 2019, 76(5):639-657.
- [2] Witjes JA, Bruins H, Cathomas RL, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines [J]. Eur Urol, 2021, 79(1):82-104.
- [3] Moon YW, Hajjar J, Hwu P, et al. Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer[J]. J Immunother Cancer, 2015, 3(1):51.
- [4] Zhang L, Cherney EC, Zhu X, et al. Discovery of imidazopyridines as potent inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 for cancer immunotherapy[J]. ACS Med Chem Lett, 2021, 12(3):494-501.
- [5] Feng X, Liao D, Liu D, et al. Development of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitors for cancer therapy and beyond: a recent perspective[J]. J Med Chem, 2020, 63(24):15115-15139.
- [6] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism[J]. Science, 1998, 281(5380):1191-1193.
- [7] Steeneck C, Kinzel O, Anderhub S, et al. Discovery of hydroxyamidine based inhibitors of IDO1 for cancer immunotherapy with reduced potential for glucuronidation [J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(2):179-187.
- [8] Hunt JT, Balog A, Huang C, et al. Abstract 4964: Structure, in vitro biology and in vivo pharmacodynamic characterization of a novel clinical IDOL inhibitor[J]. Cancer Res, 2017, 77(Suppl 13):4964.
- [9] Balog A, Lin TA, Maley D, et al. Preclinical characterization of linrodostat mesylate, a novel, potent, and selective oral indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(3):467-476.
- [10] Chu CE, Porten SP, Grossfeld GD, et al. Role of indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitors in salvage therapy for non-muscle invasive bladder cancer[J]. Urol Clin North Am, 2020, 47(1):111-118.
- [11] Tabernero J, Luke JJ, Joshua AM, et al. BMS-986205, an indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor (IDO1i), in combination with nivolumab (NIVO): updated safety across all tumor cohorts and efficacy in pts with advanced bladder cancer (ad-vBC)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 15):S4512.
- [12] Sonpavde G, Necchi A, Gupta S, et al. ENERGIZE: a phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linrodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer[J]. Future Oncol, 2020, 16(2):4359-4368.
- [13] Lee SH, Mahendran R, Tham SM, et al. Combination bacillus Calmette-Guérin and indoleamine 2,3-dioxygenase 1 inhibitor therapy of murine orthotopic bladder cancer[J]. BJU Int, 2020, 126(5):554-556.

收稿日期:2021-07-31 本文编辑:任洁